

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-204880
 (43)Date of publication of application : 06.09.1991

(51)Int.CI. C07D487/14
 // A61K 31/495
 A61K 31/495
 A61K 31/495
 A61K 31/495

(21)Application number : 02-281578 (71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD
 (22)Date of filing : 19.10.1990 (72)Inventor : SUZUKI FUMIO

SHIMADA JUNICHI
 KURODA.TAKESHI
 KUBO KAZUHIRO
 KARASAWA HIROSHI
 ONO TETSUJI
 OOMORI TAKEMORI

(30)Priority

Priority number : 01273403 Priority date : 20.10.1989 Priority country : JP

(54) CONDENSED PURINE DERIVATIVE

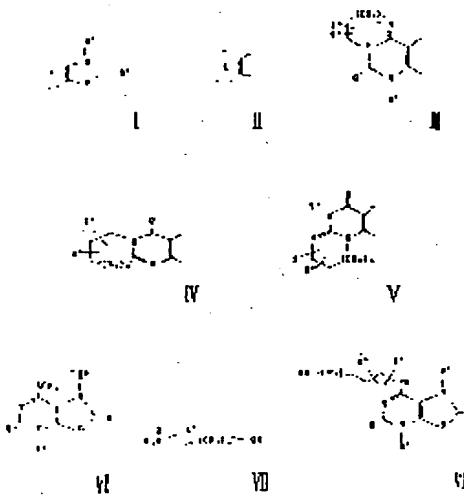
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R1 is H, lower alkyl, alicyclic alkyl, noradamantan-3-yl, dicyclopropylmethyl or styryl; R2 is H, lower alkyl or alicyclic alkyl; group shown by formula II is group shown by formula III (R3 is H, lower alkyl or benzyl; X1 and X2 are H, lower alkyl, phenyl, etc.; n is 0 or 1) group shown by formula IV or formula V].

EXAMPLE: 1-Methyl-4-n-propyl-1,3,7,8-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-i]purin-5-one.

USE: A diuretic, a liver protecting agent, a bronchodilator and an antiallergic agent.

PREPARATION: A compound shown by formula VI is reacted with a compound shown by formula VII in a solvent such as DMF at 50-180° C for 5 minutes to 24 hours to give a compound shown by formula VIII. Then, this compound is treated with a halogenating agent such as thionyl chloride or an inorganic acid such as hydrochloric acid optionally in a solvent.



633

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-204880

⑬ Int. Cl. 5
 C 07 D 487/14

識別記号 廣内整理番号
 7019-4C※

⑬ 公開 平成3年(1991)9月6日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全26頁)

④ 発明の名称 総合プリン誘導体

② 特願 平2-281578

② 出願 平2(1990)10月19日

優先権主張 ② 平1(1989)10月20日 ③ 日本 (JP) ④ 特願 平1-273403

⑤ 発明者 鈴木 文夫	静岡県三島市富士見台18-4
⑤ 発明者 島田 純一	静岡県駿東郡清水町伏見270-1
⑤ 発明者 黒田 武志	静岡県駿東郡長泉町下土狩1407
⑤ 発明者 久保 和博	静岡県田方郡修善寺町柏久保532-6
⑤ 発明者 唐沢 啓	アメリカ合衆国19006 ペンシルバニア州 ハンチンドン バレー・メドウブルックドライブ 934
⑤ 発明者 大野 哲司	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
⑤ 発明者 大森 健守	静岡県三島市芙蓉台2-14-3
⑥ 出願人 協和发酵工業株式会社	東京都千代田区大手町1丁目6番1号

最終頁に続く

明細書

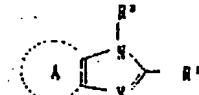
表わし、n は 0 または 1 である)、

1. 発明の名称

総合プリン誘導体

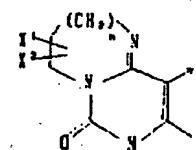
2. 特許請求の範囲

式

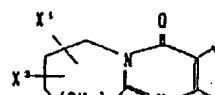


〔式中、R¹は水素、低級アルキル、脂環式アルキル、ノルアダマンタン-3-イル、ジシクロプロピルメチルまたはスチリルを表わし、R²は水素、低級アルキルまたは脂環式アルキルを表わし、

式

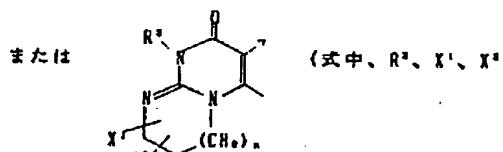


〔式中、R¹は水素、低級アルキルまたはベンジルを表わし、R²およびR³は同一または異なって、水素、低級アルキル、アラルキルまたはフェニルを



(式中、X¹、X²およ

びnは前記と同義である)



(式中、R¹、X¹、X²

およびnは前記と同義である)

を表わす)で表わされるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

3. 発明の詳細な説明

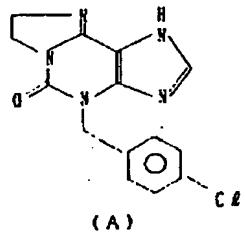
産業上の利用分野

本発明は、利尿、腎保護、気管支拡張、抗アレルギー作用をもつ新規なプリン誘導体に関する。

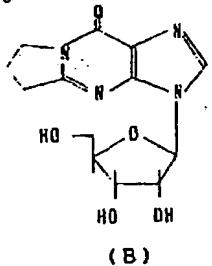
従来の技術

本発明に関連した総合プリン誘導体としては、式 (A) で示される化合物が弱い気管支拡張作用

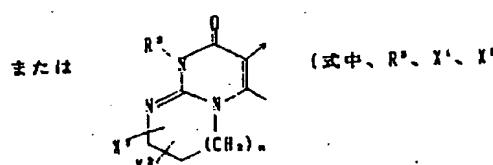
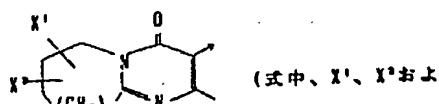
を有することがジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 23巻, 1186頁, 1980年, に記載されている。



また式 (B) で示される化合物がリービッヒス アナアーレン デア ケミストリー (Liebigs Ann. Chem.), 11巻, 1872頁, 1879年, に開示されている。



を表わし、 X^1 および X^2 は同一または異なって、水素、低級アルキル、アラルキルまたはフェニルを表わし、 n は0または1である)、



を表わす)で表わされるプリン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルとしては直鎖または分枝状の炭素数1～6の例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、脂環式アルキルとしては、炭素数3～6の例えば、

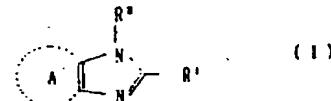
(式中、 R^1 は水素または0を表わす。)

発明が解決しようとする課題

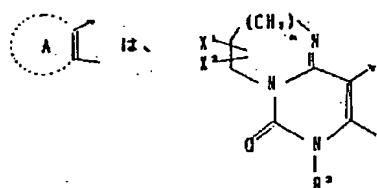
本発明の目的は、利尿、腎保護、気管支炎、降圧等の作用を有する新規な組合プリン誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は式 (I)



〔式中、 R^1 は水素、低級アルキル、脂環式アルキル、ノルアダマンタン-3-イル、ジシクロプロピルメチルまたはスチリルを表わし、 R^2 は水素、低級アルキルまたは脂環式アルキルを表わし、



〔式中、 R^2 は水素、低級アルキルまたはベンジル

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。アラルキルは、炭素数7～15のベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があげられる。

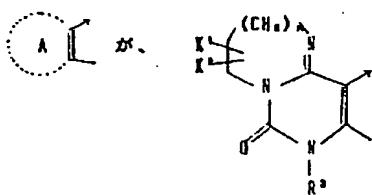
化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、薬理上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物 (I) の薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理上許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ビペリジン等の付加塩、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

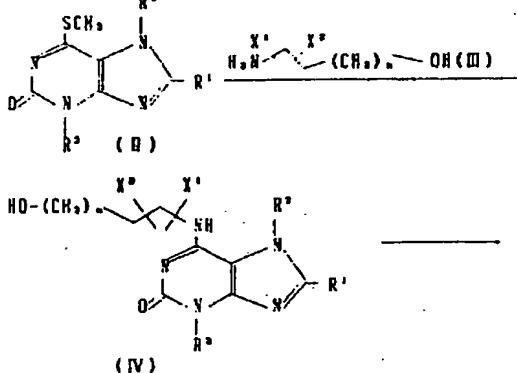
次に化合物 (I) の製造法について説明する。

《易传》

化合物 (1) において、



である化合物 (1a) は、次の反応工程に従い得ることができる。

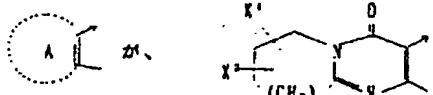


オブ ケミカル ソサエティー パーキン (J. Chem. Soc. Perkin) 1,739頁. (1973年) あるいはそれに準じて合成することができる。

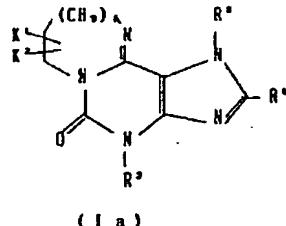
次に、化合物(IV)を無溶媒もしくは適当な溶媒中、塩化チオニル、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤あるいは塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸等の無機酸で処理することにより化合物(1a)を得ることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが単独または混合して用いられる。反応は、-10～150℃で行われ、5分～24時間で終了する。

《朝桂 2》

化合物 (I) において、



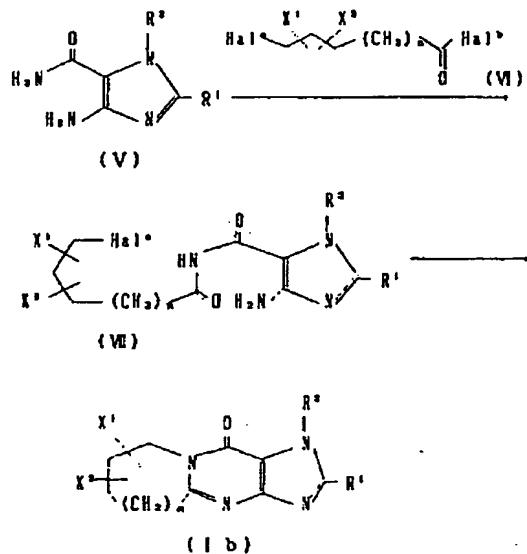
である化合物 (1b) は、次の反応工程に従い得
ことができる。



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 および α は前記と同様である）

反応は、まず化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)とを無溶媒あるいは適当な溶媒中、反応させることにより化合物(IV)を得る。ここで用いられる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のジメチルアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、二塩化エタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、単独または混合して用いられる。反応は、50~180℃で行われ、5分~24時間で終了する。

原料化合物 (II) は、公知の方法 (ジャーナル



(式中、 Hal^+ および Hal^{\ddagger} は同一または異なる
て、塩素、臭素またはヨウ素を表わし、 R' 、 R'' 、
 I' 、 I'' および η は前記と同様である)

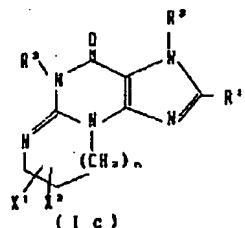
化合物 (V) と化合物 (VI) とを、シリル化合物の存在下に浴媒中反応させることにより化合物 (VII) を得る。シリル化合物としては、ビストリ

メチルシリルアセトアミド (BSA)、ピストリメチルシリルトリフルオロアセトアミド (BST A) などが挙げられ、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが、単独または混合して用いられる。反応は、-78～150℃で行われ、5分～24時間で終了する。

次に、化合物 (VII) を無溶媒あるいは適当な溶媒中、酸で処理することにより化合物 (Ib) を得ることができる。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸あるいはメタンスルホン酸、酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は、50～350℃に加熱して行われ、5分～24時間で終了する。

〔製法3〕

化合物 (I) において、

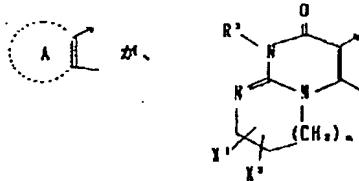


(式中、Y は脱離基を表わし、R¹、R²、R³、X¹、X² および n は前記と同様である)

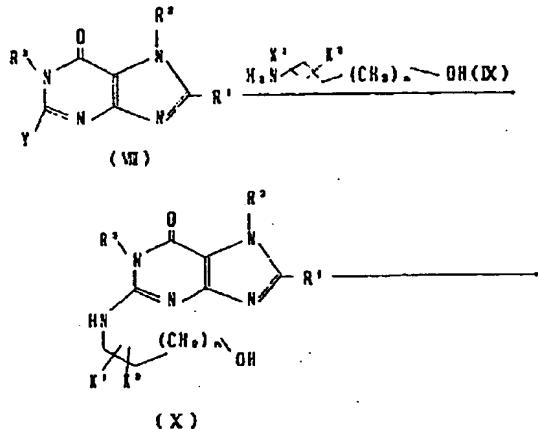
ここで、Y で表わされる脱離基としては、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチルテオ、メタンスルホニルオキシなどが挙げられる。

化合物 (VII) と化合物 (IX) とを無溶媒もしくは適当な溶媒中反応させることにより化合物 (X) を得る。

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミドなどのアミド類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが単独もしくは混合して使用される。反応は、0～180℃でおこなわれ、30分～24時間で終了



である化合物 (Ic) は、次の反応工程に従い得ることができる。



する。

なお、化合物 (VII) は公知の方法 [Ber., 30, 2400 (1877)] あるいはそれに準じて合成することができる。

次に、化合物 (X) を塩化チオニル、オキシ塩化リソ等のハロゲン化剤あるいは塩酸、リン酸等の無機酸で処理することにより化合物 (Ic) を得ることができる。反応は、0～180℃で行われ、5分～24時間で終了する。

〔製法4〕

化合物 (I) において、R¹ が水素以外の基である化合物 (I-1) は、製法1～3で得られる化合物 (I) において、R¹ が水素である化合物 (I-2) と次式



(式中、Z は脱離基を表わし、R²⁴ は水素以外の R¹ の定義と同じである)

で表わされる化合物 (XI) とを必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることもできる。

ここで Z で表わされる脱離基としては、例えば

塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基などがあげられる。

使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどがあげられる。

反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミドなどのアミド類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが単独もしくは混合して使用される。反応は、0～180℃でおこなわれ、30分～24時間で終了する。

(製法5)

化合物(Ic)は次の反応工程に従い得ることもできる。

(式中のR₁、R₂、Y、Z、I₁、I₂及びnは前記と同様であり、Trはトリフェニルメチルを表わす)

化合物(XII)とTrClEを必要により塩基の存在下に反応させることにより化合物(XIII)を得ることができる。

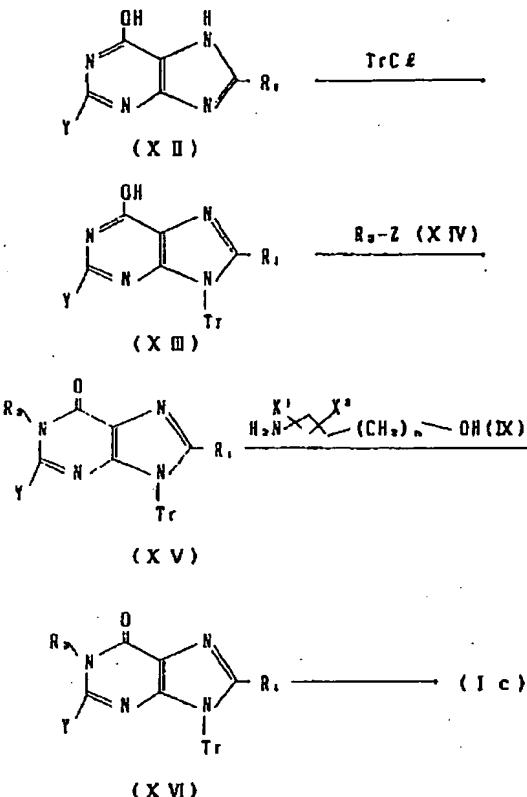
使用される溶媒、塩基及び反応条件は製法4に記載されたものが同様に適用される。なお化合物(XII)は公知の方法(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)76卷, 5633頁, (1954年))あるいはそれに準じて合成することができる。

次に化合物(XIII)を化合物(XIV)と必要により塩基の存在下反応させることにより化合物(XV)を得ることができる。

使用される溶媒、塩基及び反応条件は製法4に記載されたものが同様に適用される。

化合物(XV)と化合物(IX)とを無溶媒もしくは適当な溶媒中反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。

反応溶媒、反応条件は製法3の化合物(VI)か



ら化合物(X)を合成する工程に記載されたものが同様に適用される。

次に化合物(XVI)を塩化チオニル、オキシ塩化リソ等のハロゲン化剤あるいは塩酸、リン酸等の無機酸で処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。反応は、0～180℃で行われ5分～24時間で終了する。

上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば沪過、抽出、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

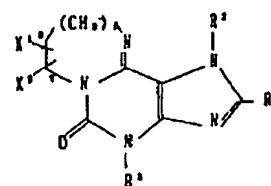
化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、通常の方法例えば適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ酸または塩基を加える方法により塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその製造上許容され

る塙は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

なお、化合物(1)の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、本発明はすべての可能な立体異性体およびそれらの混合物も包含される。

化合物 (1) の具体例を第 1-1 表～第 1-3 表に示す。

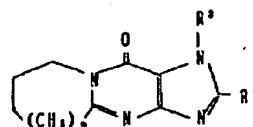


五 1-1 章

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	α	X ¹	X ²
1	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	0	8-H	7-H
2	"	H	"	"	"	"
3	"	CH ₃	"	1	"	"
4	"	"	"	0	8-C ₂ H ₅	"
5	"	"	"	"	8-H	7- 
6		H	"	"	"	7-H
7	"	CH ₃	"	"	"	"
8	"	H	"	"	8-C ₂ H ₅	"
9	H	"	CH ₃ - 	"	8-H	"
10	"	CH ₃	"	"	"	"

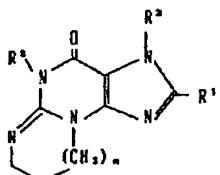
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	n	X ¹	X ²
11		H	(CH ₂) ₂ CH ₃	0	8-H	7-
12	"	"	"	"	8-CH ₃ -	7-H
13	"	"	"	"	8-CH(CH ₃) ₂	"
14	"	"	"	"	8-CH ₃	8-CH ₃
15	"	"	"	"	8-	7-H
16	"	"	"	"	8-CH ₃	"
17	"	"	"	"	8-C(CH ₃) ₂ CH ₃	"
18	"	"	"	"	8-H	7-C ₂ H ₅
19	"	"	"	"	"	7-CH ₃
20		"	"	"	8-C ₂ H ₅	7-H
21		"	"	"	"	"
22		CH ₃	"	"	"	"
23	H	H	"	"	8-H	7-

第1-2表



化合物番号	R ¹	R ²
24	H	H
25	u	CH ₃
26	u	(CH ₂) ₂ CH ₃
30		H
31		u
32		u

第1-3表



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	n
27	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	0
28	"	"	"	1
29	"	H	CH ₃	0
33		CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	"
34		"	"	"
35		"	"	"
36		"	"	1
37		"	"	"
38		"	"	"

39		H	CH ₃	0
40		"	"	"
41		"	"	"

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、利尿作用、腎保護作用、気管支拡張作用、降圧作用等を有している。従って、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、利尿剤、腎保護剤、気管支拡張剤および降圧剤として有用である。

次に化合物(I)の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1. 急性毒性試験

試験化合物をdd系マウスオス体重2.0±1g (n=3)に経口投与した。最少致死量(MLD)は投与7日後の死亡率を測定して判定した。

その結果を第2表に示す。

第2表

化合物	MLD (mg/kg)	化合物	MLD (mg/kg)
1	>300	14Sa	>300
4	>300	15Sa	>300
5	>300	17Sa	>300
9Sa	>300	18Sa	>300
10Sa	>300	19Sa	>300
11Sa	>300	24	>300
12Sa	>300	25	>300

*Saは各化合物の塩酸塩を表す。

試験例2 利尿作用

ワイスラー系雄性ラット(体重150~300g)を餌食を遮断して18時間飢餓状態にした後使用した。試験化合物または生理食塩水(対照)を試験ラットに経口投与(投与量: 25mg/kg)し、尿を6時間採取した。実験は、1群ラット3匹とし、試験化合物当たり3群について実施した。尿をシスクリンダーで計量し、尿中電解質(Na⁺およびK⁺)を炎光光度法(日立製775A)で測定した。

結果を第3表に示す。

なお、表中のパラメーターはすべて薬物無処理のラットを対照として、比較して表わした。

第3表

化合物	投与量 (mg/kg)	尿量の 増加 (%)	Na ⁺ 排泄 量の増加 (%)	K ⁺ 排泄 量の増加 (%)	Na ⁺ /K ⁺
(対照)	-	0	0	0	1.00
5	25	165	197	77	1.67
6	1.6	121	102	30	1.55
7	25	128	114	56	1.37
8	6.25	42	48	1	1.45
9Sa	25	88	65	31	1.26
12Sa	1.6	159	102	33	1.52
13Sa	6.25	140	92	18	1.63
14Sa	6.25	113	75	43	1.23
	25	145	162	31	2.00
15Sa	6.25	137	153	9	2.32
	25	95	80	26	1.51
16Sa	1.6	80	99	31	1.52

175a	6.25	138	158	18	2.91
185a	25	92	65	37	1.20
195a	25	111	87	31	1.43
7021F ^{**}	25	75	64	57	1.07

*1 メルクインデックス 第11版 4221(1989)

注 Sa は各化合物の塩を表わす。

試験例3. 腎保護作用 (グリセロール誘発腎不全モデル)

腎機能が低下し、体液の恒常性が維持できなくなった状態が腎不全である。ラットにグリセロールを皮下または筋肉注射すると、尿細管障害を特徴とする急性腎不全が惹起されることが知られている [Can. J. Physiol. Pharmacol., 65, 42 (1987)]。

ウイスラー系雄性ラットを、攝水を遮断して18時間後に使用した。試験化合物 (10mg/kg) または生理食塩水 (対照) を腹腔内投与し、30分後ラットをエーテル麻酔し、背中の皮をつまんで50%グリセロール 0.8mL/100g を皮下投与した。グリセロール投与24時間後、ラットをエーテル麻酔

し、下行大動脈より5cc採血した。採血したサンプルは30分以上放置後、3000rpm、10分間遠心分離し、得られた血清中のクレアチニン量、尿素窒素 (UN) 量と共にオートアナライザー (オリンパスAU510) を用いて測定するか、またはクレアチニン量、尿素窒素量をそれぞれクレアチニン-テストワーカー (Jaff 法)、尿素窒素テストワーカー (ジアセチルモノオキシム直接法) (共に和光純薬工業㈱社製) を用いて測定した。

その結果を第4表に示した。

一方、試験化合物投与群および対照群の左側の腎臓を摘出し、病理所見用の試料を作製した。

病理所見の結果、第4表に示した試験化合物は腎不全を対照群に比べ改善していることが明らかになった。

第4表

化合物番号	血清中クレアチニン量 (mg/dL)		血清中尿素窒素量 (mg/dL)	
	グリセロール投与群		グリセロール投与群	
	対照群 (試験群に對する有意差)	試験化合物投与群 (試験群に對する有意差)	対照群 (試験群に對する有意差)	試験化合物投与群 (試験群に對する有意差)
1	2.64±0.27	1.94±0.16 P<0.05		
2	2.49±0.43	1.63±0.19 P<0.1		
6	5.01±0.19	1.81±0.12 P<0.001		
7	2.62±0.29	1.70±0.17 P<0.001	137.0±4.5	81.33±7.1 P<0.001
8	4.84±0.24	2.17±0.22 P<0.01	147.0±6.8	121.2±8.0 P<0.05
145a	4.81±0.09	2.62±0.10 P<0.01	161.5±3.5	94.4±14.3 P<0.01
155a	4.81±0.09	2.34±0.12 P<0.001	161.5±3.5	101.8±11.8 P<0.01
165a	4.81±0.09	2.38±0.24 P<0.001	161.5±3.5	80.8±9.3 P<0.001
175a	4.31±0.12	2.35±0.11 P<0.001	147.1±4.4	88.0±4.0 P<0.001
185a	4.31±0.12	2.65±0.33 P<0.01	147.1±4.4	101.2±9.3 P<0.001
7021F ^{**}	2.03±0.18	1.72±0.07 対照群41	162.2±5.5	20.6±2.0 P<0.05
7021F ^{**}	3.22±0.35	4.17±0.41 対照群46	110.7±9.4	150.3±13.7 P<0.05
正常对照	グリセロール無投与群		グリセロール有投与群	
	0.50±0.02		15.2±0.8	

* 有意差検定は Student-t検定を行った。
** メルクインデックス 第11版 (77), 1989年
*** (22), 1989年

注 Sa は化合物の塩を表わす。

試験例4. 受身シュルツ・デール (Schultz-Dale) 反応に対する影響 (気管支収縮作用)

江田らの方法 [日獨理誌, 66, 237 (1970)] で予め作成したウサギ抗卵白アルブミン (EWA) 血清を体重350~500gのハートレイ系雌性モルモットに腹腔内投与して受身的に感作し、24時間後気管を摘出し実験に使用した。気管はEmmersonおよびMacKayの方法 [J. Pharm. Pharmacol., 31, 798 (1979)] に準じて zig-zag strip を作成し、37°Cで95%酸素および5%二酸化炭素の混合ガス通気下のクレプス・ヘンセライト液中に懸垂させ、約1時間安定させた後、抗原であるEWAを加え (最終濃度: 1mg/mL) アイソトニックトランスデューサー (TD-112S; 日本光電) を介してレコーダー (TYPE3066; 横河電機) に記録させた。試験化合物は取締率が一定に達した後、累積的に添加しその弛緩率を求め回帰直線から50%弛緩率を示す濃度 (IC₅₀) を算出した。

結果を第5表に示す。

試験例5 血小板活性化因子（PAF）誘発致死に対する抑制作用

カールソン(Carlson)らの方法[Agents and Actions, 21, 319(1987)]に準じて、1群10匹のdd系雄性マウス(体重28~32g)に試験化合物または生理食塩水(対照群)を100mg/kg経口投与し、その1時間後、尾静脈よりPAF(Avanti Polar Lipids社製)40μg/kgを投与した。投与2時間後死亡したマウスの数を数え、対照群と試験化合物投与群との間で、フィッシャーの正確確率検定法を用いて統計処理を行ない危険率(p値)が0.05以下を示す化合物を有意な抑制作用を有する化合物とした。最小有効投与量(MED)は、投与量を有意差がなくなるまで下げるることにより求めた。

結果を第5表に示す。

第5表

化合物番号	受身S-D反応IC ₅₀ (μM)	PAF誘発致死抑制MED(mg/kg)
1	0.0030	>100
2	21	100
4	0.036	>100
5	32	NT**
6	>40	50
7	8.1	>100
8	72	NT**
9	>40	100
10Sa	9.7	NT**
14Sa	11	100
15Sa	>40	100
オオフィン**	23	100

*2 メルクインデックス 第11版 9212(1989)

*3 未実施

注 Saは各化合物の塩を表わす。

試験例6 実験的喘息に対する影響

モルモットの受身的喘息法は次のように行った。

ハートレー系モルモット(オス)体重350~

500gに予め江田らの方法[日英理誌, 66, 237(1970)]に調製したウサギ抗EWA血清を腹腔内投与した。

試験化合物投与30分前にジフェンヒドラミン20mg/kgとプロプラノロール5mg/kgを感作したモルモットに腹腔内投与して、前処理を行った。感作17時間後に、試験化合物50mg/kgまたは生理食塩水(対照)をモルモットに経口投与した。薬物投与1時間後に、プラスチック製の観察箱に入れ、1.5%EWA抗原溶液をネブライザーで噴霧した。幼物が呼吸困難による横転症状を生じるまでの時間(collapse time)を測定した。

その結果を第6表に示す。

第6表

化合物	抗喘息作用Collapse time(秒)
2	552 ± 20
5	542 ± 36
10Sa	357 ± 65
13Sa	374 ± 76
オオフィン**	414 ± 47
対照	254 ± 18

* メルクインデックス 第11版 9212(1989)
注 Saは各化合物の塩を表わす

化合物(1)またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の製剤形態で使用することができます。本発明の製剤組成物は活性成分として、有効な量の化合物(1)またはその薬理上許容される塩を薬理上許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製剤組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容しうる担体が使用できる。例えば駆渴剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュークロース、ソルビトール、フラクトースなどの糖類、ポリエチレンゴリコール、プロビレンゴリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、ローヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュークロース、マンニトールなどの賦

尿剤、でん粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑滑剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの表面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位錠投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製造組成が用いられる。

また注射用の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る組成を用いて調製することができる。

化合物(1)もしくはその薬理的に許容される塩の有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、1～50mg/kgを3～4回に分けて投与するのが好ましい。

その他、化合物(1)はエアロゾル、微粉化した粉末もしくは噴霧溶液の形態で吸入によっても投与することができる。エアロゾル投与に対して

は、本化合物を適当な製薬学的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組合せに溶解し、そして製薬学的に許容し得る噴霧剤と混合して使用することができる。

以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

実施例1

1-メチル-4-ヒドロキシプロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]プリン-5-オン(化合物1)

参考例1で得られる化合物a 5.00gにモノエタノールアミン50mlを加え、160℃で1時間加熱した。冷却後、減圧下約半分に濃縮し、エタノールを加えて析出する結晶を汎取した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-ヒドロキシプロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m1) 3.52g(67%)を白色板状晶として得た。

元素分析: C₁₁H₁₇N₃O₃として

実測値(%) : C 52.41 H 6.80 N 27.54

計算値(%) : C 52.58 H 6.82 N 27.87
¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 90MHz) δ (ppm): 6.82(bre, 1H), 4.87(bre, 1H), 3.92(s, 3H), 3.91(t, 2H), 3.63～3.40(m, 4H), 1.80～1.45(m, 2H), 0.88(t, 3H)

化合物m1 3.50g(13.9ミリモル)に冰冷下オキシ塩化リン1.5mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下濃縮後、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 2%メタノール/クロロホルム)で分離精製した後、トルエンで再結晶し、化合物1を白色針状晶として1.27g(39%)得た。

融点: 109.8～111.6℃(トルエン)

元素分析: C₁₁H₁₇N₃Oとして

実測値(%) : C 56.49 H 6.57 N 30.29
 計算値(%) : C 58.64 H 6.48 N 30.02
 IR(XBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1685, 1657

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.43(s, 1H), 4.15～4.05(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.05～3.90(m, 4H), 1.90～1.70(m, 2H), 0.97(t, 3H)

実施例2

4-ヒドロキシプロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]プリン-5-オン(化合物2)

参考例2で得られる化合物b 4g(17.9ミリモル)を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m2) 3.24g(77%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 90MHz) δ (ppm): 7.82(s, 1H), 7.50(bre, 1H), 3.88(t, 2H), 3.80～3.00(m, 5H), 1.90～1.40(m, 2H), 0.85(t, 3H)

化合物m2 3.50g(14.8ミリモル)を用い、実施例1と同様にオキシ塩化リンによる環化反応をおこない、化合物2を白色粉末として2.05g(63%)得た。

融点：282.8～284.9 ℃ (水)

元素分析：C₁₂H₁₄N₂Oとして

実測値(%)：C 54.54 H 6.05 N 32.15

計算値(%)：C 54.78 H 5.98 N 31.94

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ ：1718, 1660, 1550¹H-NMR(DMSO-d₆-DCl) δ (ppm)：7.70(s, 1H), 4.12～3.85(m, 6H), 1.80～1.60(m, 2H), 0.88(t, 3H)¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)：151.0, 149.1, 146.7, 143.9, 100.3, 45.3, 45.2, 20.6, 10.7

実施例3

1,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-メチル-4-ナ-プロピルビリミド[2,1-1]プリン-5-オン(化合物3)

参考例1で得られる化合物a 2.45 g (10.3ミリモル)とプロパンオールアミン1.0 mLを用い、実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m3) 2.39 g (88%)を白

¹³C-NMR(CDCl₃) δ (ppm)：150.8, 144.5, 141.6, 139.4, 107.4, 44.6, 43.7, 42.1, 34.4, 21.5, 20.9, 11.2MS(m/e)：247(M⁺), 218, 204, 135

実施例4

8-エチル-1-メチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-1]プリン-5-オン(化合物4)

参考例1で得られる化合物a 4.00 g (16.8ミリモル)と2-アミノ-1-ブタノール1.0 mLを用い、実施例1とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシブチルアミノ)-7-メチル-3-n-プロピル-2H-プリン-2-オン(化合物m4) 3.34 g (71%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm)：7.42(s, 1H), 6.30～5.70(br, 1H), 4.40～3.50(m, 6H), 4.00(s, 3H), 1.95～1.40(m, 4H), 1.05～0.70(m, 6H)

化合物m4 3.20 g (11.5ミリモル)を用

色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm)：7.79(s, 1H), 7.15～6.85(br, 1H), 4.50～4.10(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86(t, 2H), 3.65～3.30(m, 4H), 1.90～1.40(m, 4H), 0.83(t, 3H)

化合物m3 1.84 g (6.94ミリモル)に塩化チオニル2.0 mLを0℃で加え、次いで20分間置泮した。減圧濾絞後、氷冷下2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後浴媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(浴出浴媒：5%メタノール/クロロホルム)で分離精製して化合物3を白色粉末として1.72 g (定量的) 得た。

融点：107.1～108.6 ℃

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ ：1679, 1643, 1542, 1484
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm)：7.33(s, 1H), 3.98(s, 3H), 4.00～3.86(m, 4H), 3.54(t, 2H), 2.05～1.90(m, 2H), 1.85～1.65(m, 2H), 1.03～0.88(m, 6H)

い、実施例1と同様にオキシ塩化リンによる還元反応をおこない、化合物4を白色針状晶として2.06 g (69%) 得た。

融点：123.8～125.5 ℃ (シクロヘキサン)

元素分析：C₁₂H₁₄N₂O・0.3H₂Oとして

実測値(%)：C 58.30 H 7.68 N 28.50

計算値(%)：C 58.54 H 7.41 N 26.26

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ ：1698, 1668, 1655¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm)：7.43(s, 1H), 4.23～4.18(m, 1H), 4.05～3.91(m, 3H), 3.97(s, 3H), 3.64～3.53(m, 1H), 1.90～1.50(m, 4H), 1.08～0.93(m, 6H)

実施例5

1-メチル-7-フェニル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-1]プリン-5-オン(化合物5)

参考例1で得られる化合物a 2.00 g (8.20ミリモル)をジメチルスルホキシド5 mLに浴解し、2-アミノ-1-フェニルエタノール 5.16 g (42ミリモル)を加え150℃で1時間加熱後

冷した。冷却後、水100mlを加えクロロホルムで4回抽出した。饱和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して油膜を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出浴媒: 10%メタノール/クロロホルム)で分離精製して、3,7-ジヒドロ-8-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチルアミノ-7-メチル-3-n-プロピル-2H-ブリン-2-オン(化合物m 5) 1.67g (62%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆-D₂O, 90MHz) δ (ppm): 8.30(s, 1H), 7.60~7.20(m, 5H), 4.94(dd, 1H, J=5.8Hz), 4.07(s, 3H), 4.20~3.70(m, 7H), 1.80~1.45(m, 2H), 0.91(t, 3H)

化合物m 5 1.51g (4.81ミリモル)を実施例3と同様に塩化チオニルによる還化反応を行い、化合物5を白色針状晶として1.44g (95%)得た。

融点: 152.2~153.8℃ (トルエン-シクロヘキサン)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm): 7.08(brs, 1H), 3.89(t, 2H), 3.56(s, 3H), 4.00~3.00(m, 6H), 2.20~1.45(m, 10H), 0.88(t, 3H)

化合物m 6 3.08g (10.1ミリモル)を用い、実施例3と同様に塩化チオニルによる還化反応を行い、化合物6を白色結晶として3.00g (定量的)得た。

融点: 214.9~216.1℃ (ジオキサン)

元素分析: C₁₄H₂₂N₂O・1.3H₂Oとして

実測値(%): C 57.90 H 7.29 N 22.63

計算値(%): C 57.97 H 7.65 N 22.53

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1712, 1670, 1588

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.28~4.16(m, 2H), 4.12~3.90(m, 4H), 3.40~3.25(m, 1H), 2.20~2.00(m, 2H), 1.90~1.60(m, 8H), 0.90(t, 3H)

実施例7

2-シクロベンチル-1-メチル-4-n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダ

元素分析: C₁₄H₂₂N₂Oとして

実測値(%): C 66.29 H 6.19 N 22.72

計算値(%): C 66.00 H 6.19 N 22.64

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1693, 1651

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.45(s, 1H), 7.40~7.20(m, 5H), 5.29(dd, 1H, J=5.3, 10.7Hz), 4.49(dd, 1H, J=10.7, 14.8Hz), 3.99(dd, 1H, J=5.3, 14.8Hz), 3.87(t, 2H), 1.80~1.60(m, 2H), 0.90(t, 3H)

実施例5

2-シクロベンチル-4-n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ(2,1-1)ブリン-5-オン(化合物6)

参考例5で得られる化合物e 5.00g (17.1ミリモル)を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、8-シクロベンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-n-ブロピル-2H-ブリン-2-オン(化合物m 6) 4.81g (89%)を白色粉末として得た。

✓ [2,1-1]ブリン-5-オン(化合物7)

参考例6で得られる化合物f 1.30g (4.25ミリモル)を用いる事以外は実施例1とほぼ同様の操作を行い、8-シクロベンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-n-ブロピル-2H-ブリン-2-オン(化合物m 7) 1.26g (93%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm): 9.93(s, 3H), 3.92(t, 2H), 3.70~3.10(m, 5H), 2.10~1.45(m, 10H), 0.88(t, 2H)

化合物m 7 1.10g (3.44ミリモル)を用い、実施例3と同様に塩化チオニルによる還化反応を行い、化合物7を白色針状晶として5.83g (56%)得た。

融点: 245.5~247.1℃ (プロパン-1-ノール-水)

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1712, 1686, 1662

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.95(s, 3H), 3.87(t, 2H), 3.85(s, 4H), 3.40~3.20(m, 1H), 2.10~1.95(m, 2H), 1.90~1.60(m, 8H),

0.86(t, 3H)
MS(m/e) 相対強度 : 301(M⁺), 272, 260

実施例 8

2-シクロペンチル-8-エチル-4-n-ブロビル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]プリン-5-オン (化合物 8)

参考例 5 で得られる化合物 e 3.00 g (10.3 ミリモル) と 2-アミノ-1-ブタノール 3 mL を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、8-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシブチルアミノ)-3-n-ブロビル-2H-ブリン-2-オン (化合物 m 8) 2.63 g (77%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm): 7.60(brs, 1H), 4.12(t, 2H), 4.30~3.00(m, 7H), 2.35~1.10(m, 12H), 0.91(t, 3H), 0.88(t, 3H)

化合物 m 8 2.20 g (6.60 ミリモル) を用い、実施例 3 と同様に環化反応をおこなって得られる粗生成物をメタノール 1.0 mL に溶解させ、氷冷下塩化水素飽和メタノール溶液 1 mL を加えた後、

6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2H-ブリン-2-オン (化合物 m 9) 2.28 g (99%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm): 7.80(s, 1H), 7.75~7.45(br, 1H), 7.40~7.00(a, 5H), 5.12(s, 2H), 3.70~3.45(m, 5H)

化合物 m 9 2.04 g (7.15 ミリモル) を用い、実施例 1 と同様にオキシ塩化リンによる環化反応をおこない、化合物 9 の塩酸塩 (淡黄色粉末) を 8.30 mg (4.4%) 得た。

融点: 300.8~301.9 °C (分解)

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1711, 1671
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.0~11.0(br, 1H), 8.35(s, 1H), 7.50~7.25(m, 5H), 5.23(s, 2H), 4.32~4.21(m, 2H), 4.16~4.02(m, 2H)

MS(m/e): 267(M⁺), 91

実施例 10

4-ペソジル-1-メチル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]プリン-5

減圧下濃縮した。得られる淡黄色粉末をエタノールより再結晶し、化合物 8 の塩酸塩を淡黄色針状品として 5.42 g (26%) 得た。

融点: 208.8~209.6 °C

元素分析: C₁₅H₂₂N₂O·HCl₂として

実測値(%) : C 58.22 H 7.63 N 19.74

計算値(%) : C 58.03 H 7.45 N 19.90

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1717, 1687, 1588

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 14.0~13.4(br, 1H), 11.2~10.7(br, 1H), 4.40~4.25(m, 2H), 3.98(t, 2H), 3.80~3.80(m, 1H), 3.45~3.30(m, 1H), 2.20~2.05(m, 2H), 1.90~1.60(m, 8H), 0.97(t, 3H), 0.90(t, 3H)

実施例 9

4-ペソジル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]プリン-5-オン (化合物 9)

参考例 8 で得られる化合物 i 2.20 g (8.08 ミリモル) を用いる事以外は実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、3-ペソジル-3,7-ジヒドロ-

2H-ブリン-2-オン (化合物 10)

参考例 8 で得られる化合物 h 2.20 g (7.69 ミリモル) を用いる以外は実施例 1 とほぼ同様の操作を行い、3-ペソジル-3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-2H-ブリン-2-オン (化合物 m 10) 1.83 g (8.0%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm): 7.83(s, 1H), 7.30~7.05(a, 5H), 6.93(brs, 1H), 5.08(s, 2H), 5.05~4.60(br, 1H), 3.90(s, 3H), 3.80~3.30(m, 4H)

化合物 m 10 1.88 g (6.22 ミリモル) を用い、実施例 3 と同様に塩化チオニルによる環化反応をおこない、化合物 10 の塩酸塩を淡黄色針状品として 1.15 g (5.5%) 得た。

融点: 168.0~170.0 °C (アセトニトリル)

元素分析: C₁₅H₂₂N₂O·HCl₂·H₂Oとして

実測値(%) : C 53.63 H 5.52 N 20.84

計算値(%) : C 53.65 H 5.40 N 20.86

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1709, 1678, 1593

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.8~11.4 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45~7.20 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.30~4.18 (m, 2H), 4.10~3.98 (m, 2H), 4.02 (s, 3H)

以下に示す実施例11~19は、参考例5で得られる化合物e 3.00 (10.3ミリモル)と第7表に示す各種アミノアルコールを2-アミノフェニルエタノールの代わりに用い、実施例5に準じて行った。各化合物は塩基として得た。得られた化合物の理化学的性質を第8表に示した。

実施例11

2-シクロベンチル-7-フェニル-4-カルボピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物11)

実施例12

8-ベンジル-2-シクロベンチル-4-n-プロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物12)

実施例13

2-シクロベンチル-8-イソプロピル-4-

実施例14

2-シクロベンチル-7-エチル-4-カルボピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物14)

実施例15

2-シクロベンチル-7-メチル-4-カルボピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物15)

第 7 表

実施例	アミノアルコールの名称	収率(%)
11	2-アミノ-1-フェニルエタノール	64
12	2-ベンジル-2-アミノエタノール	71
13	2-アミノ-3-メチルブタノール	61
14	2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール	42
15	2-フェニルグリシノール	49
16	2-アミノ-1-プロパノール	85
17	2-アミノ-1-ペンタノール	65
18	1-アミノ-2-ブタノール	66
19	1-アミノ-2-プロパノール	73

n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物13)

実施例16

2-シクロベンチル-8-フェニル-4-n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物16)

実施例17

2-シクロベンチル-8-メチル-4-カルボブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物17)

実施例18

2-シクロベンチル-8-イソブロピル-4-n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物18)

実施例19

2-シクロベンチル-4,8-ジ-n-ブロピル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-i] プリン-5-オン (化合物19)

実施例 番号	構成 (T)	光吸收分光(%) 上段: 吸収極 下段: 吸収極	λ _{max} (cm ⁻¹) (ε/ε ₁₀₀ 相対強度)	λ _{min} (cm ⁻¹) (ε/ε ₁₀₀)
11a	C ₇ H ₁₃ NO-H ₂	210.1~ 265.2 (317~4)	1714, 1611, 1539	15,012, 8,064, 10, 7,507, 30 16,530, 5,610, 10, 5,10, 10, 35, 10, 6,520, 1, 10, 34, 10, 4,15, 1, 950, 38, 1, 10, 2, 25, 10, 10, 2, 20, 2, 15, 20, 1, 05, 1, 65, 10, 50, 0, 50 (1, 35)
12a	白色粉末	210.1~ 220.4 (317~4)	1722, 1612, 1591	12,00~16,00 (br, 10), 7,40~7,20 (6, 50, 4, 75~4, 65, 10, 4, 21, 10, 6, 30, 1, 9, 0, 10, 10, 4, 15, 1, 00, 10, 30, 1, 40, 2, 25 (a, 10), 3, 23 (6, 6, 1, 5, 1, 16, 0, 10, 3, 00, 0, 04, 4, 14, 0, 10, 10, 2, 30~2, 15, 6, 20), 2, 00, 1, 65, 10, 40, 0, 95 (1, 35)
13a	淡茶色油	109.0~ 112.5 (319~4)	1717, 1611, 1593	11,32 (br, 10), 1, 10~4, 00 (a, 50), 3, 40~3, 30 (a, 10), 2, 25~2, 10 (a, 40), 2, 00~1, 60 (a, 50), 1, 15~0, 90 (a, 30),
14a	白色粉末	221.3~ 231.8 (323~4)	1722, 1611, 1539	4, 11 (a, 20), 4, 04 (a, 20), 1, 35, 3, 20 (a, 10), 2, 25~2, 10 (a, 10), 2, 00~1, 60 (a, 50), 1, 62 (a, 50), 0, 93 (a, 30)

化合物 番号	性状	元素分析(%)		IR(CBr) ν _{max} (cm ⁻¹)	UV(10 ³ λ _{max} nm)	MS(10 ³ 相对強度)	δ (ppm)
		上段: 分析値	下段: 球差値				
135a	無色結晶 状	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (分子量: 219.0) 215.2 ~	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	1726, 1690, 1591	3631(17, 100)	7.45~7.25(=5H), 5.54(=6H), 1~7.5 10H, 10, 4.72(=4H), 4~10.5, 11.5 H, 4.13(=6H), 4~7.5, 11.5H, 10, 4.12(=6H), 2H, 2.35~3.20(=6H, 18) 2.25~2.10(=6H, 19), 2.00~1.85(=6H), 1H, 1.00(=6H, 20)	7.45~7.25(=5H), 5.54(=6H), 1~7.5 10H, 10, 4.72(=4H), 4~10.5, 11.5 H, 4.13(=6H), 4~7.5, 11.5H, 10, 4.12(=6H), 2H, 2.35~3.20(=6H, 18) 2.25~2.10(=6H, 19), 2.00~1.85(=6H), 1H, 1.00(=6H, 20)
135b	淡黄色結晶 状	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (分子量: 219.0) 145.3 ~	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	1712, 1670, 1587	301(W, 310), 286(100), 244(27)	4.88~4.50(=6H), 4.43(=6H), 4~10.0 11.0H, 10, 4.11(=6H), 10, 3.81(=6H, 1.5H), 2H~2.05(=6H, 20), 0.95(=6H, 1H), 1.16(=6H, 30), 0.95(=6H, 20)	4.88~4.50(=6H), 4.43(=6H), 4~10.0 11.0H, 10, 4.11(=6H), 10, 3.81(=6H, 1.5H), 2H~2.05(=6H, 20), 0.95(=6H, 1H), 1.16(=6H, 30), 0.95(=6H, 20)
135c	白色粉末 状	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (分子量: 219.0) 202.3 ~	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	1719, 1682, 1585	279(47, 4) 286(100), 231(20)	4.30~4.20(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)	4.30~4.20(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)
135d	淡黄色粉末 状	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (分子量: 219.0) 168.4 ~	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	1717, 1652	215(47, 16), 246(100), 241(25)	4.30~4.25(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)	4.30~4.25(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)
135e	白色粉末 状	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (分子量: 219.0) 163.9 ~	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	1715, 1674	215(47, 16), 246(100), 241(25)	4.30~4.25(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)	4.30~4.25(=6H), 4.10(=6H, 20), 3.45~3.45(=6H, 19), 2.30~2.15(=6H, 10), 2H~2.05(=6H, 20), 1.15~1.40 (=6H), 1.00~0.95(=6H, 19)

* 5. 115℃の所を示す。

淡黄色針状品として得た。

融点: 196.3 ~ 201.3℃ (酢酸エチル)

元素分析: C₁₁H₁₄N₂O₂ · HC₂O · 0.25H₂O として

実測値(%) : C 61.66, H 7.51, N 17.00

計算値(%) : C 61.75, H 7.53, N 17.15

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1714, 1681, 1594¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 4.50~3.90(m, 5H), 2.70(t, 1H), 2.55~1.60(m, 16H), 1.10(t, 3H), 0.96(t, 3H)

実施例 2 1

2-(ジシクロプロビルメチル) - 8-エチル - 4-*n*-プロピル - 1,4,7,8-テトラヒドロ - 5H-イミダゾ [2,1-1] プリン - 5-オン (化合物 2 1)参考例 1 1 で得られる化合物 2 2.60g (8.17
ミリモル) と 2-アミノ-1-ブタノール 5mmol を
用いる以外は、実施例 5 とほぼ同様の操作を行い、
2-(ジシクロプロビルメチル) - 3,7-ジヒドロ - 6-(1-エチル-2-ヒドロキシエチルア
ミノ) - 3-*n*-プロピル - 2H-ブリン - 2-オン (化合物 m 2 1) 2.17g (7.4%) を淡黄
色粉末として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm) : 12.2(brs, 1H), 7.20(brs, 1H), 4.30~3.30(m, 6H), 2.00~0.10
(m, 21H)化合物 m 2 1 2.03g (5.65ミリモル) を
用い、実施例 8 と同様に塩化チオニルによる環化
反応を行い化合物 2 1 の塩酸塩を 1.66g (8.8
%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 153.1 ~ 157.2℃ (シクロヘキソ-1-エニン)

元素分析: C₁₁H₁₄N₂O₂ · HC₂O · 1/4H₂O として

実測値(%) : C 59.62, H 7.46, N 18.40

計算値(%) : C 59.67, H 7.51, N 18.31

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1720, 1678, 1591¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 4.50~3.90(m, 3H), 4.05(t, 2H), 2.00~1.60(m, 5H), 1.25~
0.25(m, 16H)MS(m/e, 相対強度): 341(M⁺, 12), 312(100)

実施例 2 2

8-エチル-1-メチル-4-*n*-プロピル-

2-ステチル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]ブリン-5-オン(化合物22)

参考例13で得られる化合物n 1.72g(5.06ミリモル)を用い、実施例5とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(1-エチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-メチル-3-n-ブロビル-8-ステチル-2H-ブリン-2-オン(化合物m 22) 1.49g(77%)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ(ppm) : 7.70(d, J=15.0Hz, 1H), 7.65~7.15(m, 5H), 6.86(d, J=15.0Hz, 1H), 4.50~3.55(m, 5H), 3.97(s, 3H), 2.00~1.45(m, 4H), 1.15~0.80(m, 6H)

化合物m 22を1.30g(3.41ミリモル)用い、実施例8と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い、化合物22の塩酸塩を53.0mg(3.9%)白色粉末として得た。

融点: 198.7~203.4℃(イソプロパノール)
IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹) : 1706, 1670

1.45(m, 2H), 0.89(t, 3H)

化合物m 23を3.47g(11.1ミリモル)用い、実施例8と同様に塩化チオニルによる環化反応を行い、化合物23を1.95g(60%)白色針状晶として得た。

融点: 258.2~263.5℃(エタノール)

元素分析: C, 11.1H, 1N, 0.1H₂O

実測値(%): C 57.47, H 5.28, N 21.19

計算値(%): C 57.61, H 5.50, N 20.99

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹) : 1709, 1670, 1588

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ : 8.11(s, 1H), 7.43(s, 5H), 5.80(dd, J=5.10Hz, 1H), 4.53(dd, J=10.10Hz, 1H), 4.15~3.80(m, 3H), 1.85~1.50(m, 2H), 0.88(t, 3H)

MS(m/e, 相対強度) : 295(M⁺, 100), 266(41),

253(20)

実施例24

1,5,6,7,8,1'-ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ブリン-10-オン(化合物m 24)

4-アミノ-5-カルボキシアミドイミダゾー

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ(ppm) : 8.05~7.75(m, 3H), 7.60~7.30(m, 4H), 4.45~3.80(m, 5H), 4.20(m, 3H), 2.00~1.60(m, 4H), 1.10~0.85(m, 6H)

MS(m/e, 相対強度) : 363(M⁺, 17), 334(100)

実施例23

7-フェニル-4-n-ブロビル-1,4,7,8-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-i]ブリン-5-オン(化合物m 23)

参考例2で得られた化合物b 3.00g(13.4ミリモル)と2-アミノ-1-フェニルエタノール9.10g(67.0ミリモル)を用い、実施例5とほぼ同様の操作を行い、3,7-ジヒドロ-6-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチルアミノ-3-n-ブロビル-2H-ブリン-2-オン(化合物m 23) 3.66g(87%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ(ppm) : 7.87(s, 1H), 7.65~7.20(m, 5H), 5.80(brs, 1H), 4.80(dd, J=5.0, 9.0Hz, 1H), 4.00~3.50(m, 4H), 1.80~

ル塩酸塩15.1g(0.0933モル)をテトラヒドロフラン400mlに懸濁させ、室温でビストリメチルシリルアセトアミド6.8ml(0.279モル)を滴下した。30分後5-クロロバレリルクロライド18.8g(0.121モル)を氷冷下加えた。室温で1時間攪拌した後、溶液を減圧下留去し、水200mlを加え氷冷下50%水酸化ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去し、4-アミノ-5-(N-5'-クロロバレリル)カルボキシイミダゾール(化合物m 24)の粗生成物23.5g(100%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ(ppm) : 7.80(s, 1H), 3.70(t, 2H, J=7Hz), 3.04(t, 2H, J=7Hz), 1.86~1.55(m, 4H)

MS(m/e) : 246(M⁺), 244

化合物m 24 1.0gにボリリン酸6.0gを加え150℃で30分攪拌した。反応液を氷冷し、水100gを加え50%水酸化ナトリウム水溶液

で中和した。析出した結晶を沪取し、化合物24を白色結晶として2.8 g (36%) 得た。

融点: 300 °C 以上 (ジメチルホルムアミド)

IR (KBr) ν max (cm⁻¹): 1635

¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=4/1) δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, J=7Hz), 3.07 (t, 2H, J=7Hz), 2.22~2.03 (m, 4H)

MS (m/e): 190 (M⁺)

高分解能MS (m/e):

実測値: 190.0872

計算値: 190.0854 (C₉H₁₀N₂O)

実施例25

1-メチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロビリド [1,2-a] ブリン-10-オン (化合物25)

実施例24 得られる化合物24 1.20 g (6.32 モル) を20 mLのジメチルホルムアミドに懸濁させ、60%水素化ナトリウム0.265 g (6.63 モリモル) を0℃で加えた。30分後ヨードメタン0.433 mL (6.95 モリモル) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応後析出した結晶を

(6.63 モリモル) を0℃で加え。30分後ヨードメタン0.755 mL (6.63 モリモル) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を沪通、減圧下に濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出浴媒: クロロホルム: メタノール=40:1) で精製し、遊離の化合物13を白色結晶として1.10 g (70.8%) 得た。

上記化合物を酢酸エチル30 mLに溶解し、塩化水素で飽和させた酢酸エチルを過剰に加えた。析出した結晶を沪取することにより化合物26の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点: 204~216 °C (分解)

IR (KBr) ν max (cm⁻¹): 1719, 1618, 1227

¹H-NMR (CDMSO-d₆) δ (ppm): 4.39 (t, 2H, J=7Hz), 4.27 (t, 2H, J=7Hz), 3.07 (t, 2H, J=7Hz), 2.10~1.73 (m, 4H), 1.32~1.16 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, J=7Hz)

MS (m/e): 246 (M⁺)

高分解能MS (m/e):

実測値: 246.1461

沪取し、得られた粗生成物をイソプロパノール-ジソプロピルエーテルから再結晶することにより化合物25を無色結晶として0.700 g (54.3%) 得た。

融点: 158~161 °C (分解)

IR (KBr) ν max (cm⁻¹): 1719, 1622, 1220

¹H-NMR (CDMSO-d₆) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, J=7Hz), 3.98 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, J=7Hz), 2.08~1.84 (m, 4H)

MS (m/e): 204 (M⁺)

高分解能MS (m/e):

実測値: 204.0989

計算値: 204.1011 (C₉H₁₀N₂O)

実施例26

1-n-ブチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロビリド [1,2-a] ブリン-10-オン (化合物26)

実施例24で得られる化合物24 1.20 g (6.32 モル) を20 mLのジメチルホルムアミドに懸濁させ、60%水素化ナトリウム0.265 g

計算値: 246.1480 (C₁₀H₁₂N₂O)

実施例27

5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [2,1-b] ブリン-4-オン (化合物27)

参考例9で得られる化合物3 9.00 g (0.0374 モル) にエタノールアミン113 mL (1.87 モル) を加え、外温90 °Cで2.5時間攪拌した。浴媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出浴媒: クロロホルム: メタノール=15:1) で精製し、5-n-ブチル-1,7-ジヒドロ-2-(2'-ヒドロキシエチル)アミノ-7-メチル-6H-ブリン-6-オン (化合物m 27) 5.25 g (53.0%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.30~3.20 (m, 6H), 1.91~1.10 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, J=7Hz)

MS (m/e): 265 (M⁺)

化合物m 27 3.00 g (0.0113 モル) に

塩化チオニル 6.0 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水ナトリウム水溶液を氷冷下加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール = 30 : 1）で精製し化合物 27 を白色結晶として 2.30 g (82.0%) 得た。

融点：122～124 ℃ (酢酸エチル)

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1695, 1384

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 7.80 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.87 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.84 (s, 3H), 3.87 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.84 (s, 3H), 3.83 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 1.82～1.50 (m, 2H), 1.38～1.21 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

MS(m/e) : 247(M⁺)

高分解能MS(m/e) :

実測値： 247.1420

計算値： 247.1432 (C₁₃H₁₄N₂O)

た。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール = 50 : 1）で精製し、遊離の化合物 28 を油状物質として 1.55 g (55.0%) 得た。以下、実施例 26 と同様にして、化合物 28 の塩酸塩を得た。

融点：280～288 ℃

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1635

MS(m/e) : 261(M⁺)

高分解能MS(m/e) :

実測値： 261.1599

計算値： 261.1590 (C₁₃H₁₄N₂O)

実施例 29

5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-4ミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン (化合物 29)

実施例 28

5-ノーブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロピリミド [2,1-b]ブリン-4-オン (化合物 28)

参考例 9 で得られる化合物 J 3.00 g (0.0124 モル) にプロパンールアミン 27.8 mL (0.374 モル) を加え外温 100 ℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：クロロホルム：メタノール = 1.5 : 1) で精製し、5-ノーブチル-1,7-ジヒドロ-2-(3'-ヒドロキシプロピル)アミノ-7-メチル-6H-ブリン-6-オン (化合物 m 28) 3.36 g (96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz})$ δ (ppm) : 8.15 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.41～3.15 (m, 8H), 2.01～1.08 (m, 6H), 1.00 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

MS(m/e) : 279(M⁺)

化合物 m 28 3.00 g (0.0108 モル) に塩化チオニル 6.0 g を加え、室温で 1 時間攪拌し

参考例 15 で得られた化合物 p 4.49 g

(8.74 ミリモル) にエタノールアミン 25.0 mL (0.414 モル) を加え外温 165 ℃ で 30 分攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を沪過後、減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で精製し、2-(2'-ヒドロキシエチル)アミノ-1-メチル-9-トリチル-1H-ブリン-8-オン (化合物 m 29) を 0.42 g を得た。次に化合物 m 29 に塩化チオニル 8 mL を加え室温で 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、エタノールを加えトリアセタートリエチルシリカゲルを加え、化合物 29 の塩酸塩を 0.194 g (11.6%) 白色結晶として得た。

融点：308～310 ℃

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1714, 1646, 1576

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 8.17 (s, 1H), 4.43 (dd, 2H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$), 4.00 (dd, 2H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$), 3.41 (s, 3H)

MS(e/e) : 190(M⁺-2), 191(M⁺-1), 192(M⁺)

実施例 3 0

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロビリド[1,2-a]ブリン-10-オン(化合物30)

4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-(ノルアダマンタン-3-イル)イミダゾール塩酸塩を用い、実施例24と同様にして化合物30を得る。

実施例 3 1

2-ジシクロプロピルメチル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロビリド[1,2-a]ブリン-10-オン(化合物31)

4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-ジシクロプロピルメチルイミダゾール塩酸塩を用い実施例24と同様にして化合物31を得る。

実施例 3 2

2-ステリル-1,5,6,7,8,10-ヘキサヒドロビリド[1,2-a]ブリン-10-オン(化合物32)
4-アミノ-5-カルボキシアミド-2-ステ

い、実施例27と同様にして化合物34を得る。

実施例 3 5

2-ステリル-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物35)

参考例18で得られる2-クロロ-8-ステリル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、実施例27と同様にして化合物35を得る。

実施例 3 6

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロビリミド[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物36)

参考例16で得られる2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物36を得る。

リルイミダゾール塩酸塩を用い実施例24と同様にして化合物32を得る。

実施例 3 3

2-(ノルアダマンタン-3-イル)-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物33)

参考例16で得られる2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い実施例27と同様にして化合物33を得る。

実施例 3 4

2-ジシクロプロピルメチル-5-n-ブチル-3-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物34)

参考例18で得られる2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用

実施例 3 7

2-ジシクロプロピル-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロビリミド[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物37)

参考例17で得られる2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物37を得る。

実施例 3 8

2-ステリル-5-n-ブチル-3-メチル-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロビリミド[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物38)

参考例18で得られる2-クロロ-8-ステリル-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、実施例28と同様にして化合物38を得る。

実施例 3 9

5-メチル-2-(ノルアダマンタン-3-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物39)

参考例22で得られる2-ベンジルチオ-1-メチル-8-(ソルアダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い実施例29と同様にして化合物39を得る。

実施例40

2-ジシクロプロピルメチル-5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物40)

参考例23で得られる2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-1-メチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い実施例29と同様にして化合物40を得る。

実施例41

2-ステリル-5-メチル-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[2,1-b]ブリン-4-オン(化合物41)

参考例24で得られる2-ベンジルチオ-1-メチル-8-ステリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い実施例29

と同様にして化合物41を得る。

参考例1

3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-3-n-ブロビル-2H-ブリン-2-オン(化合物a)

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム10.7g(26.6ミリモル)をn-ヘキサンで3回洗浄し、減圧下溶媒を留去して乾燥させた。これにジメチルホルムアミド300mLを加え、水冷下、3-n-ブロビル-6-チオキサンチン(特開昭61-183287号公報)28.2g(13.4ミリモル)を200mLのジメチルホルムアミドに懸濁させて滴下した。15分後反応液にヨウ化メチル25.1mL(40.3ミリモル)を滴下し、30分間攪拌を続けた後エタノール50mLを加え、濾縮した。残渣に250mLの水を加え、析出した結晶を沪取することにより化合物aを25.9g(収率81%)得た。

融点: 224.7~226.4°C (アセトニトリル)

元素分析: C, H, N, O, Sとして

実測値(%): C 50.30 H 5.85 N 23.35

計算値(%): C 50.40 H 5.92 N 23.51

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1630, 1596, 1557, 1393
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.53(s, 1H), 4.16(t, 2H), 4.01(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.85~1.77(m, 2H), 0.98(t, 3H)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 160.9, 154.7, 151.6, 143.3, 114.3, 45.0, 34.7, 21.2, 12.2, 11.2

参考例2

3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-3-n-ブロビル-2H-ブリン-2-オン(化合物b)

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム9.77g(24.4ミリモル)をn-ヘキサンで3回洗浄し、減圧下溶媒を留去して乾燥させた。これにジメチルホルムアミド900mLを加え、水冷下、3-n-ブロビル-6-チオキサンチン(特開昭61-183287号公報)57.0g(27.1ミリモル)を緩やかに加えた。15分後、反応液にヨウ化メチル15.2mL(24.4ミリモル)を滴下し30分間攪拌を続けた後、エタノール50mLを加え、濾縮した。残渣に400mLの水を加えて析出す結晶を沪取することにより、化合物bを13.9g(収率23%)淡黄色粉末として得た。沪液は、クロロホルム200mLで5回抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 10%メタノール/クロロホルム)で精製し、化合物bをさらに16.0g(収率26%)淡黄色粉末として得た。

融点: 240.8~242.5°C

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3400(br), 1800, 1588, 1572

¹H-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 13.54(brs, 1H), 8.13(brs, 1H), 3.99(t, 2H), 2.57(s, 3H), 1.80~1.62(m, 2H), 0.88(t, 3H)

¹³C-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 160.6(br), 153.8, 149.4(br), 141.9(br), 112.8(br), 44.4, 20.6, 11.3, 11.0

MS (m/e): 224(M⁺), 195, 182, 135

参考例3.

8-シクロベンチル-3-n-プロピルキサン
チン(化合物c)

5,6-ジアミノ-1-プロピル-2,4-(1H,
3H)-ヘビリミジンジオン(特開昭55-57517号
公報)3.0g(16.3ミリモル)をジメチルホル
ムアミド600mlに懸濁させ、シクロベンタンカ
ルボン酸17.7ml(163ミリモル)、ヒドロキシベ
ンズトリゾール30.0g(19.8ミリモル)およ
びジシクロヘキシルカルボジイミド50.5g
(24.5ミリモル)を順次加え、一夜室温で攪拌
した。反応液から不溶物を除き、減圧下溶媒を留
去した。残液に4規定水酸化ナトリウム水溶液
600mlを加え、10分間加熱還流した。水冷後、
反応液より不溶物を除き、メタノール50mlを加
え、氷塩酸で中和し、析出する結晶を沪取する
ことにより化合物cを28.3g(収率66%)白色
粉末として得た。

融点: 311.3~313.1°C (ジメチルホルムアミド)
元素分析: C₁₄H₂₂N₂O₂として

取することにより、化合物dの粗生成物を得た。
これをエタノール-水から再結晶することにより
化合物dを13.5g(収率90%)淡黄色板状
晶として得た。

融点: 214.3~215.9°C

元素分析: C₁₄H₂₂N₂O₂・1/4C₂H₄O₂H₂O₂として

実測値(%) : C 56.17 H 6.76 N 19.44

計算値(%) : C 55.93 H 6.78 N 19.33

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 2980, 1663, 1605,

1510, 1403

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 13.03(brs, 1H), 12.04
(brs, 1H), 3.90(t, 2H), 3.30~3.10(m, 1H),
2.05~1.55(m, 10H), 0.87(t, 3H)

¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 173.3, 161.5, 148.9
145.7, 118.5, 56.0, 43.8, 38.7, 32.0, 25.2,
20.7, 18.5, 10.9

参考例5.

8-シクロベンチル-3,7-ジヒドロ-6-メ
チルチオ-3-n-プロピル-2H-ブリン-2
-オン(化合物e)

実測値(%) : C 59.56 H 6.96 N 21.69

計算値(%) : C 59.52 H 6.92 N 21.36

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 3150, 2880, 1698, 1669

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 13.05(brs, 1H),

10.94(s, 1H), 3.86(t, 2H), 3.18~3.04(m,
1H), 2.05~1.55(m, 10H), 0.87(t, 3H)

¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 157.7, 154.3, 150.9,

149.4, 106.5, 43.3, 39.0, 31.9, 25.0, 20.9,
10.9

参考例4

8-シクロベンチル-3-n-プロピル-6-
チオキサンチン(化合物d)

参考例3で得られる化合物c 14.1g(53.8
ミリモル)をピリジン280ml中、五硫酸リン
19.5g(87.7ミリモル)と共に4時間加熱還流
した。反応混合物を氷水600mlに注ぎ、析出
した結晶を沪取した。沪液は減圧下濃縮し、析出
した結晶を沪取した。沪取した結晶を合わせ、2規
定水酸化ナトリウム水溶液400mlを加え不溶物
を除いた後、氷塩酸で中和し、析出した結晶を沪

参考例4で得られる化合物d 6.00g(21.6
ミリモル)を用い、参考例2と同様に行い、化合
物eを4.70g(収率75%)淡黄色粉末とし
て得た。

融点: 257.5~259.2°C

元素分析: C₁₄H₂₂N₂O₂として

実測値(%) : C 57.77 H 7.22 N 19.36

計算値(%) : C 57.51 H 6.89 N 19.16

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1599, 1580, 1553, 1513

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 4.24(t, 2H),
3.53~3.15(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.50~1.50
(m, 10H), 0.85(t, 3H)

参考例6.

8-シクロベンチル-3,7-ジヒドロ-6-メ
チルチオ-3-n-プロピル-2H-ブリン-2
-オン(化合物f)

参考例4で得られる化合物d 1.50g(5.4
ミリモル)をジメチルホルムアミド23mlに溶解
させ、氷冷下ゆっくりと水素化ナトリウム(60
%活性)43.2mg(10.8ミリモル)を加え15

分間攪拌した。ヨウ化メチル 1.01 mL (16.2ミリモル) を加え、水冷下 30 分間攪拌した。反応混合物を氷氷中に注ぎ析出した結晶を沪取した。水、次いで 50%エーテル/ヘキサンで洗浄後、化合物 f を 1.47 g (収率 89%) 淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 4.15 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 ~ 2.95 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.20 ~ 1.50 (m, 10H), 0.90 (t, 2H)

参考例 7.

3-ベンジル-6-チオキサンチン (化合物 g)
3-ベンジルキサンチン (Biochemistry 16, 3316 (1977)) 31.0 g (128ミリモル) を用い、参考例 4 と同様に行い、化合物 g を 28.7 g (収率 87%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 261.8 ~ 263.1°C (DMSO-水)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1682, 1600, 1560, 1426
¹H-NMR (DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm) : 13.4 (brs, 1H), 12.2 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 ~ 7.05 (m, 5H), 5.12 (s, 2H)

5.22 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)
MS (m/e) : 272 (M⁺), 257, 225, 91, 65
前記のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 2%メタノール/クロロホルムで溶出される画分を濃縮し、得られた残渣 7.24 g を用い、参考例 1 と同様に行い、化合物 i を 5.13 g (収率 33%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 214.8 ~ 216.4°C

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1633, 1591, 1558
¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 7.47 (s, 1H), 7.60 ~ 7.05 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

MS (m/e) : 286 (M⁺), 271, 228, 211, 195, 91

参考例 9

1-n-ブチル-2-クロロ-1,7-ジヒドロ-7-メチル-6H-ブリン-6-オシン (化合物 j)
2-クロロ-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オシン [Ber., 30, 2400 (1897)] 6.68 g (0.0362 モル) をジメチルホルムア

参考例 8.

3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルチオ-2H-ブリン-2-オシン (化合物 k) および 3-ベンジル-3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-2H-ブリン-2-オシン (化合物 l)

参考例 7 で得られる化合物 g 14 g (54.3ミリモル) を用い、参考例 2 と同様に行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール/クロロホルムで溶出される画分を濃縮することにより化合物 k を 5.86 g (収率 40%) 淡黄色粉末として得た。

融点: 268.1 ~ 269.8°C

元素分析: C, H, N, O, S として

実測値 (%): C 57.42 H 4.13 N 20.14

計算値 (%): C 57.34 H 4.44 N 20.57

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 3420 (br), 1600, 1586, 1543

¹H-NMR (DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm) : 13.50 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 ~ 7.05 (m, 5H),

ミド 100 mL に懸濁させ、60%水素化ナトリウム 2.03 g (0.0507 モル) を加え 30 分攪拌した。ヨードブタン 8.24 mL (0.0724 モル) を加え外温 6.5°C で 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタメノール = 20 : 1) で精製し化合物 j を淡黄色結晶 5.38 g (61.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 8.23 (s, 1H), 4.59 (t, 2H, J=7Hz), 4.06 (s, 3H), 2.07 ~ 1.26 (m, 4H), 1.03 (t, 3H, J=7Hz)

参考例 10.

3,7-ジヒドロ-6-メチルチオ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-3-n-プロピル-2H-ブリン-2-オシン (化合物 k)
8-(ノルアダマンタン-3-イル)-3-n-プロピル-6-チオキサンチン 1.0 g (30.3 ミリモル) を水 9.0 mL 中に懸濁させ、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL、エタノール 8.0 mL を加えた。得られた溶液に攪拌下、よう化メチル 2.83

ml (45.5ミリモル) を滴下した。1時間搅拌後、中和しクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、化合物 k 9.81 g (94%) を不定形状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 13.3(brs, 1H), 4.23(t, 2H), 2.80(t, 1H), 2.50~1.45(m, 14H), 1.95(s, 3H), 0.96(t, 3H)

参考例 1.1.

8-ジシクロプロピルメチル-3,7-ジヒドロ-6-メチルオーナ-3-ナ-プロピル-2H-ブリシン-2-オン (化合物 l)

8-ジシクロプロピルメチル-3-ナ-プロピル-6-チオキサンチン 2.33 g (7.86ミリモル) を用い、参考例 1.0 とほぼ同様の操作により化合物 l 2.76 g (定量的) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 4.23(t, 2H), 2.10~0.10(m, 13H), 1.93(s, 3H), 0.93(t, 3H)

参考例 1.2.

MS(m/e, 相対強度) : 312(M⁺, 100), 269(35), 252(18)

参考例 1.3.

3,7-ジヒドロ-7-メチル-6-メチルオーナ-3-ナ-プロピル-8-ステリル-2H-ブリシン-2-オン (化合物 m)

参考例 1.2 で得られた化合物 m 2.00 g (6.41ミリモル) を用い参考例 1 とほぼ同様の操作により化合物 m 1.73 g (79%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ (ppm) : 7.91(d, J=15.5Hz, 1H), 7.70~7.35(m, 5H), 6.92(d, J=15.5Hz, 1H), 4.20(t, 2H), 4.04(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.10~1.70(m, 2H), 1.02(t, 3H)

参考例 1.4.

2-ベンジルオーナ-9-トリテル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリシン-8-オン (化合物 n)

2-メルカブト-8-ヒドロキシブリシン 2.00 g (0.0119モル) をエタノール 1.0 ml, 2N 水酸化ナトリウム 1.0 ml, 水 1.5 ml の混合溶媒

3-ナ-プロピル-8-ステリル-6-チオキサンチン (化合物 m)

3-ナ-プロピル-8-ステリルキサンチン 4.14 g (14.0ミリモル) をピリジン 8.0 ml に懸濁させ、五硫化りん 5.07 g (22.8ミリモル) を加え 2時間半搅拌加热還流した。溶液を氷水 300 ml に注ぎ、沪取した析出固体に 2N 水酸化ナトリウム 1.5 ml を加えた。懸濁液を 30 分室温で搅拌し、不溶物を沪過により除いた。沪液を中和して析出する結晶を沪取して、化合物 m 4.25 g (97%) を黄色粉末として得た。

融点: >290°C (ジオキサン-水)

元素分析: C₂₁H₃₀N₂OS, 1/2C₂H₆O₂ として

実測値(%): C 60.60, H 5.65, N 15.73

計算値(%): C 60.65, H 5.58, N 15.72

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹): 1689, 1604, 1511

¹H-NMR(DMSO-d₆, 90MHz) δ (ppm) : 7.85(d, J=18.0Hz, 1H), 7.70~7.35(m, 5H), 7.20(d, J=18.0Hz, 1H), 3.99(t, 2H), 2.00~1.65(m, 2H), 0.93(t, 3H)

に浴かし、氷冷下搅拌中ベンジルブロマイド 2.06 ml (0.0179モル) を加え室温で 30 分搅拌した。再び氷冷し、2N 塩酸で中和した後、n-ヘキサンを 3.0 ml 加え生じた結晶を沪取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し乾燥したところ 2-ベンジル-6-ヒドロキシブリシンの粗生成物 1.32 g (45%)を得た。

1,2-ベンジル-ヒドロキシブリシン 1.00 g (0.00388モル) をジメチルホルムアミド 2.0 ml に浴かした後でトリエチルアミン 0.818 ml (0.00582モル) を加え、氷冷下トリチルクロライド 1.82 g (0.00582モル) を加え、再び室温で搅拌した。水を 4.00 ml 加え、生じた結晶を沪取して n-ヘキサンと酢酸エチルで結晶を洗浄した。エタノールで再結晶したところ化合物 n を 0.785 g (40%) 白色結晶として得た。

融点: 267~270°C

元素分析: C₂₁H₃₀N₂OS

実測値: C 74.39, H 4.87, N 11.20

計算値: C 74.38, H 4.83, N 11.19

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1603, 1554
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz}) \delta (\text{ppm})$: 7.78(s, 1H), 6.75
 ~7.61(m, 2H), 4.38(s, 2H)
 MS(m/e) : 260(M⁺-C₆H₆K₃+1)

参考例 15.

2-ベンジルチオ-1-メチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン (化合物 p)

参考例 14 で得られる化合物 p 500mg (0.100
 ミリモル) をテトラヒドロフラン 20mL に浴かし、
 氷冷下 6.0% 水素化ナトリウム 0.0800g (0.200
 ミリモル) を加えた。30 分後、ヨウ化メチル
 0.125mL (0.200ミリモル) を加え 50℃ で
 2 時間攪拌した。浴媒を減圧留去後、残渣に水を
 加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩
 水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後浴過した。浴
 媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (浴出浴媒: クロロホルム)
 で精製し、化合物 p 300mg (5.8%) 白色結晶
 として得た。

2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-7-
 メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-
 オンを用い参考例 9 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 16.

2-クロロ-8-スチリル-1-メチル-7-
 メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-
 オン

2-クロロ-8-スチリル-7-メチル-1,7-
 -ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い参考
 例 9 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 17.

2-ベンジルチオ-8-スチリル-9-トリチル-
 -1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

8-(ノルアダマンタン-3-イル)-2-メルカブト-8-ヒドロキシブリンを用い参考例 14
 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 18.

2-ベンジルチオ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

8-(ノルアダマンタン-3-イル)-2-メルカブト-8-ヒドロキシブリンを用い参考例 14
 と同様にして表題の化合物を得る。

2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチ

融点: 255~258℃ (再結晶浴媒: THF-水)

元素分析: C₂₁H₂₈N₂S

実測値: C 75.00, H 5.11, N 10.96

計算値: C 74.68, H 5.09, N 10.89

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 1700, 1555

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$: 7.61(s, 1H), 7.07~
 7.46(m, 18H), 6.94~6.98(m, 2H), 3.49(s, 3H),
 3.48(s, 2H)

参考例 19.

2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-1-n-ブチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

2-クロロ-8-(ノルアダマンタン-3-イル)-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、参考例 9 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 20.

2-クロロ-8-ジシクロプロピルメチル-1-
 メチル-7-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-
 オン

ル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリ
 ソ-6-オン

8-ジシクロプロピルメチル-2-メルカブト-
 -6-ヒドロキシブリンを用い参考例 14 と同様
 にして表題の化合物を得る。

参考例 21.

2-ベンジルチオ-8-スチリル-9-トリチル-
 -1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

8-スチリル-2-メルカブト-6-ヒドロキ
 シブリンを用い参考例 14 と同様にして表題の化
 合物を得る。

参考例 22.

2-ベンジルチオ-1-メチル-8-(ノルア
 ダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-
 -ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

参考例 19 で得られる 2-ベンジルチオ-8-(
 ノルアダマンタン-3-イル)-9-トリチル-1,7-
 -ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用
 い参考例 15 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 2.3.

2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-1-メチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

参考例 2.0 で得られる 2-ベンジルチオ-8-ジシクロプロピルメチル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い、参考例 1.5 と同様にして表題の化合物を得る。

参考例 2.4.

2-ベンジルチオ-1-メチル-8-ステリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン

参考例 2.1 で得られる 2-ベンジルチオ-8-ステリル-9-トリチル-1,7-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オンを用い参考例 1.5 と同様にして表題の化合物を得る。

製剤例 1 錠 剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

化合物 6	2.0 mg
乳 糖	6.0 mg

化合物 6	2.0 mg
乳 糖	2.00 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

これを混合し、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 5 注射剤

化合物 7	2.0 mg
塩化ナトリウム	4.5 mg

これに注射用水を加えて、全量 5 ml (1 アンプル当たりの量) とする。溶解を済過し、オートクレーブ滅菌する。

発明の効果

本発明によれば、式(1)で表わされる新規ブリン誘導体またはその薬理的に許容される塩は、利尿作用、腎保護作用、気管支拡張作用、降圧作用等を有し、利尿剤、腎保護剤、気管支拡張剤および降圧剤として有用である。

馬鈴薯でんぶん 3.0 mg

ポリビニルアルコール 3 mg

ステアリン酸マグネシウム 1 mg

製剤例 2 敗 剤

常法により、次の組成からなる敗剤を作製する。

化合物 1	2.0 mg
-------	--------

乳 糖	3.00 mg
-----	---------

製剤例 3 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作製する。

化合物 7	2.0 mg
-------	--------

精製白糖	3.0 mg
------	--------

ローヒドロキシ 安息香酸エチルエステル	4.0 mg
---------------------	--------

ローヒドロキシ 安息香酸プロピルエステル	1.0 mg
----------------------	--------

ストロベリーフレーバー	0.1 cc
-------------	--------

これに水を加えて全量 100cc とする。

製剤例 4 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作製する。

特許出願人 (102) 協和醸酵工業株式会社

代表者 加藤 幸夫



第1頁の続き

⑤Int.Cl.

// A 61 K 31/495

識別記号

ABU
ACF
ACV
ACX

庁内整理番号